

6. Heme-Oxygenase und deren Rolle in der Reproduktion

Ein unzureichendes HO-1 Niveau führt zu vermehrter Koagulation, Nekrose und anschließender Transplantabstoßung in transplantierten Organen (Mantovani 1997). Aufgrund der bereits aufgeführten Parallelen zwischen Organtransplantaten und dem „Allotransplantat“ Plazenta sind diese Ergebnisse auch für die Reproduktionsimmunologie von großem Interesse. Wir konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass hohe Th1-induzierte Abortraten mit einer niedrigen dezidualen und plazentalen HO-1- und HO-2-mRNA-Expression assoziiert war (Zenclussen *et al.* 2002a). Später konnten wir nachweisen, dass die Aborttiere CBA/J x DBA/2J vergleichbar weniger HO-1 und HO-2 Proteinexpression als die Kontrolltiere CBA/J x BALB/c zeigten (Zenclussen *et al.* 2005). Weitere Studien im Humansystem haben ergeben, dass in Assoziation mit Schwangerschaftskomplikationen wie Fehlgeburten, Präeklampsie, Chorionkarzinom und hydatiforme Mole eine Abnahme von HO-2 im dezidualen Gewebe im Vergleich zu Proben normalschwangerer Frauen festzustellen war (Barber *et al.* 2001, Zenclussen *et al.* 2003).

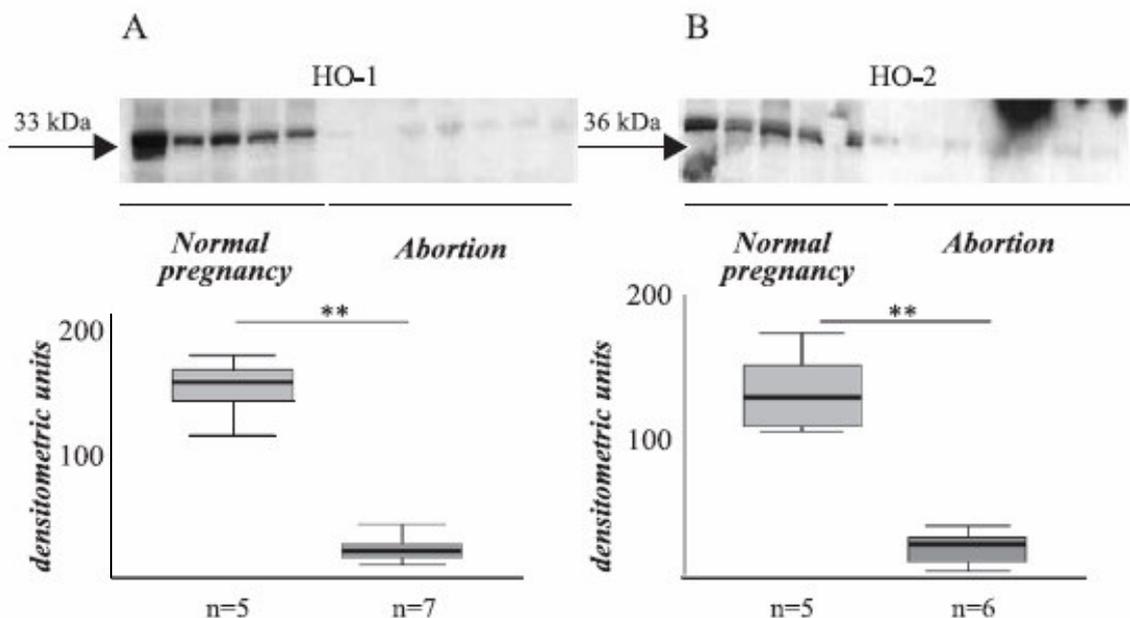


Abbildung 17: Niedrige HO-1 und HO-2 Proteinexpression in der Dezidua von Abortmäusen (CBA/J x DBA/2J) im Vergleich zu normal schwangeren Mäusen (CBA/J x BALB/c). (aus

Zenclussen *et al.* 2005).

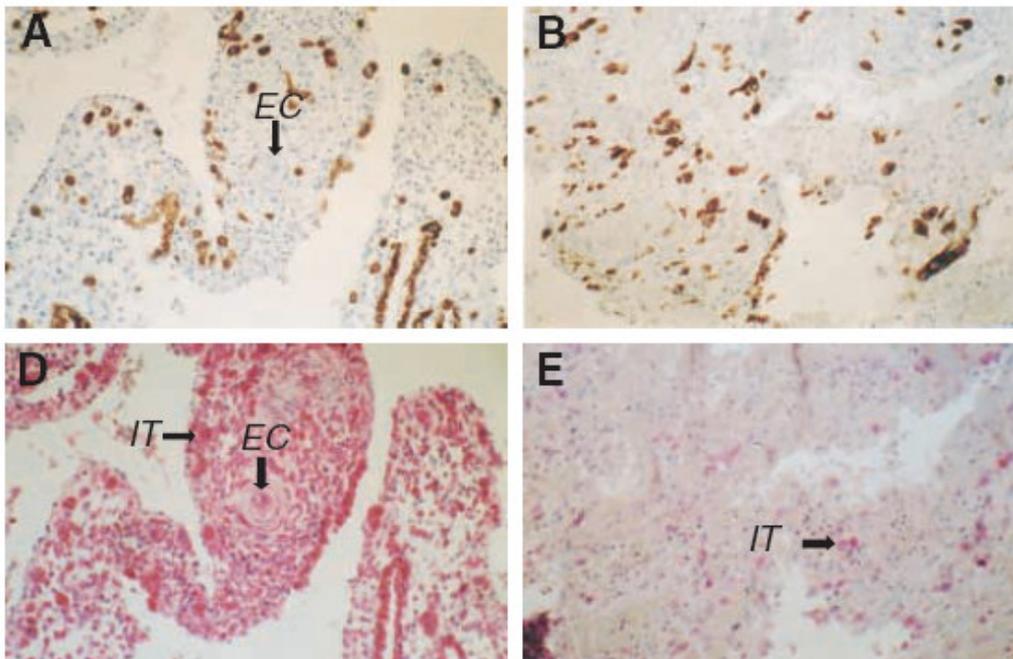


Abbildung 18: Niedrige HO-1- und HO-2-Proteinexpression in *decidua basalis* von Fehlgeburt-Patientinnen (E) im Vergleich zu normal schwangeren Frauen (D). (A) und (B) zeigen Cytokeratin⁺ invasive Trophoblasten in normal schwangeren Frauen (A) und in Patientinnen mit Fehlgeburt (B) (aus Zenclussen *et al.* 2003).

6.1 Hochregulation von Heme-Oxygenase als therapeutischer Ansatz für Fehlgeburt

Aufgrund der o.g. Ergebnisse haben wir die Hypothese aufgestellt, dass eine systemische HO-1 Hochregulation Abort verhindern sollte. Um das zu beweisen, verfolgten wir zwei experimentelle Ansätze. In dem ersten Ansatz, konnte die unspezifische Hochregulation von HO-1 während Implantation mittels Co-PP die Abortrate der CBA/J x DBA/2J Mäuse stark reduzieren. Konzeptunterstützend führte die Zn-PP Behandlung (ein HO-1- und HO-2-Hemmer) zur Erhöhung der Abortrate (Sollwedel *et al.* eingereicht). Der protektive Effekt der Co-PP Therapie war nicht mit einer Th1/Th2-Verschiebung oder mit einer Änderung in der iNOS/eNOS Expression assoziiert (Sollwedel *et al.* eingereicht). Der Erfolg der Co-PP Therapie beruht laut unserer Ergebnisse auf einer stärkeren Expression des Zytoprotektiven

Moleküls Bag-1 in der feto-maternale Grenzzone (Sollwedel *et al.* eingereicht).

Im zweiten experimentellen Ansatz mit dem Ziel der Hochregulation des HO-1-Moleküls haben wir unter Abort leidende Mäuse (CBA/J x DBA/2J) mit einem HO-1 beinhaltenden Adenovirus am Tag 5 der Schwangerschaft (Implantationsfenster) injiziert. Der adenovirale Vektor enthielt auch das Reporter Gen GFP (englisch: green fluorescence protein) (AdHO-1/GFP). Als Kontrolle haben wir Abortmäuse mit AdGFP oder mit PBS behandelt. Eine weitere Kontrollgruppe beinhaltete die Gabe von PBS zu Kontrollmäusen (CBA/J x BALB/c). Mit Hilfe dieser Studie haben wir festgestellt, dass die Injektion mit AdHO-1/GFP die Abortrate signifikant senken konnte im Vergleich zu der PBS-behandelten Gruppe und zu der AdGFP-behandelten Gruppe (Zenclussen ML *et al.* in finaler Begutachtung). Die HO-1 Therapie führte darüber hinaus zu einer Verschiebung des Zytokinprofils zu einem Th2-Übergewicht und zu einer verminderten Apoptoserate (Zenclussen ML *et al.* in finaler Begutachtung). Interessanterweise waren die Bag-1 mRNA Werte in der fetomaternalen Grenzzone von den mit AdHO-1 behandelten Mäusen hochreguliert (Zenclussen ML in finaler Begutachtung). Mit dieser Arbeit haben wir nicht nur die unentbehrliche Rolle des HO-1 Moleküls bestätigt sondern auch erstmalig gentherapeutische Ansätze vorgeschlagen (Zenclussen ML in finaler Begutachtung).

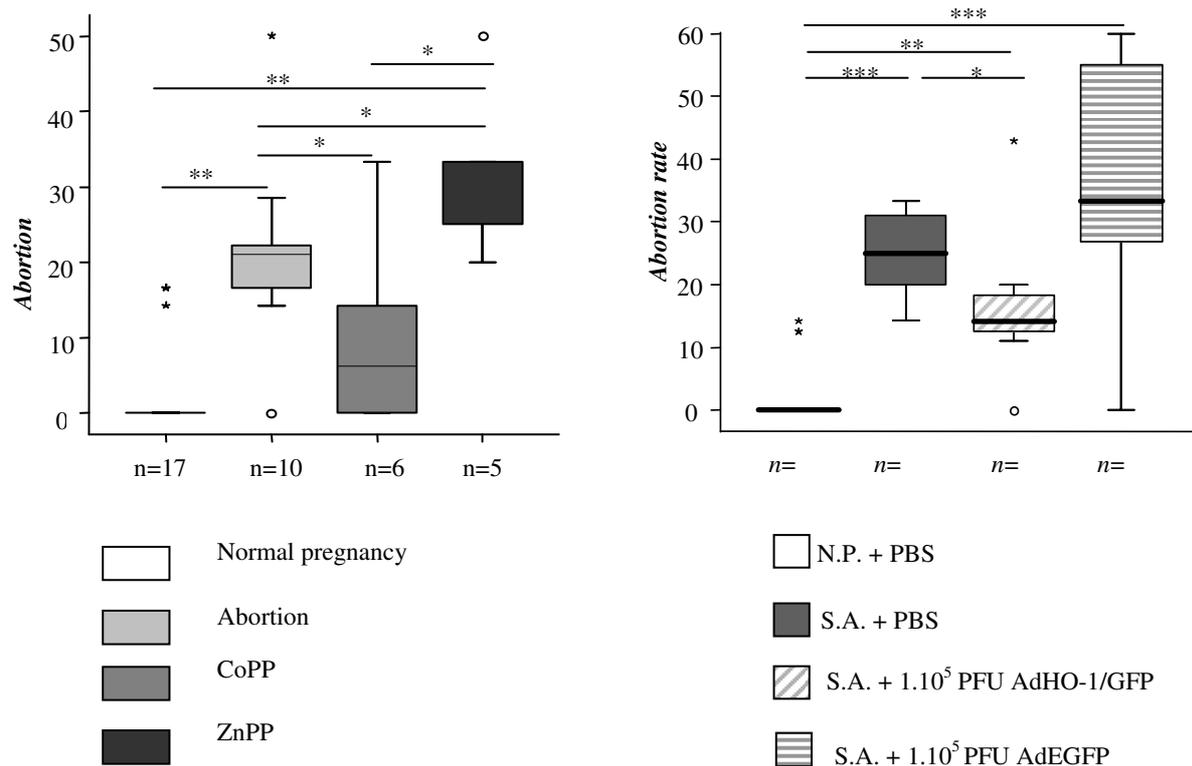


Abbildung 19: Die Hochregulation von HO-1 mittels Co-PP (links) oder Gentherapie (rechts) konnte die Abortrate von Abortmäusen (CBA/J x DBA/2J) senken (aus Sollwedel *et al.* eingereicht und Zenclussen ML *et al.* in finaler Begutachtung).

Es wird auch vermutet, dass die HO-1 Metaboliten, nämlich Biliverdin und das Gas Kohlenmonoxid (CO), die protektive Effekte des Enzyms HO-1 vermitteln. In weiteren Experimenten, die wir im Rahmen einer Kooperation mit Professor Miguel Soares (Oeiras, Portugal) durchgeführt haben, untersuchten wir den Effekt von CO auf den Schwangerschaftsverlauf. In dieser Arbeit haben wir trächtige weibliche Mäuse aus der Abortkombination CBA/J x DBA/2J mit 500 ppm CO begast. Die Behandlung der Mäuse mit CO am Tag 4 und Tag 5 der Schwangerschaft (Implantationsfenster) konnte die Abortrate bis zu dem Niveau der normalen Mäuse gesenkt werden (Wollenberg *et al.*, in Vorbereitung). Zuletzt muss auch erwähnt werden, dass HO-1-heterozygote Mäuse (HO-1^{+/-}) hohe Abortraten zeigen, unabhängig davon, ob sie syngen- oder allogenschwanger sind

(unpublizierte Daten Zenclussen und Soares), was die Unentbehrlichkeit des HO-Systems während der Schwangerschaft andeutet.

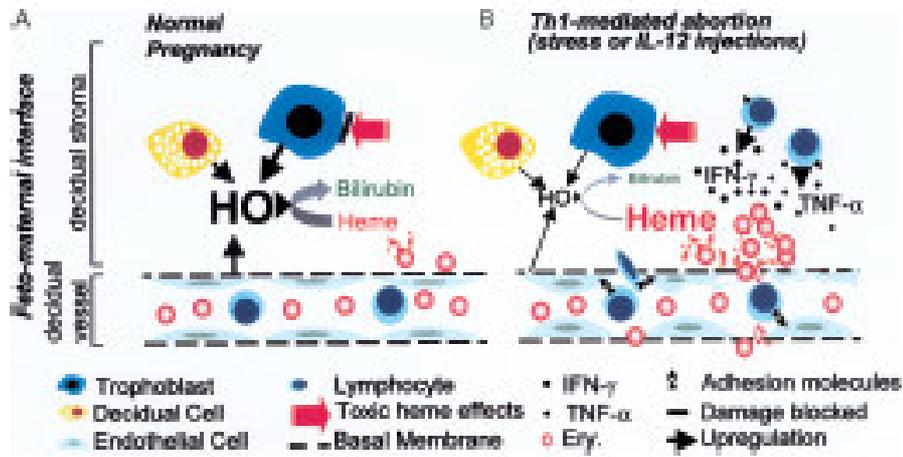


Abbildung 20: Modellvorstellung zur Rolle des HO-1 Moleküles in der feto-maternalen Grenzzone (aus Zenclussen *et al.* 2003).

Ausgewählte Publikationen zum Thema „Heme-Oxygenase und deren Rolle in der Reproduktion“

Seite 105-115

1. **Zenclussen AC**, Lim E, Knoeller S, Knackstedt M, Hertwig K, Hagen E, Klapp BF, Arck PC. Heme oxygenases in pregnancy II: HO-2 is downregulated in human pathologic pregnancies. *Am J Reprod Immunol*. 2003 50 (1): 66-76.

Link: [doi:10.1034/j.1600-0897.2003.00047.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2003.00047.x)

Seite 116-126

2. **Zenclussen AC**, Sollwedel A, Zambon Bertoja A, Gerlof K, Zenclussen ML, Woiciechowsky C, Volk HD. Heme Oxygenase as a therapeutic target in immunological pregnancy complications *Int Immunopharmacol* 5 (1): 41-51 (2005)

Link: [doi:10.1016/j.intimp.2004.09.011](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.09.011)